



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT
C'Lİ HASTALARININ ANKSİYETE, DEPRESYON ve YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. OĞUZHAN KESEN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2017



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT
C'Lİ HASTALARININ ANKSİYETE, DEPRESYON ve YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. OĞUZHAN KESEN
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: Doç. Dr. YEŞİM ÖZEN ALAHDAB

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim sürem boyunca iyi bir klinisyen olmam için uğraşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan gurur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Yeşim Özen Alabdah'a,

Asistanlığımın süresince ve tez çalışmasında yanımda olan arkadaşlarım Ast. Dr. Bedin Gök'e, Ast. Dr. Duygu Şahin'e, Ast. Dr. Nuriye Hale Erbatur'a, Ast. Dr. Tuğba Kaya'ya, Ast. Dr. Fuat Jafarov'a, Ast. Dr. Abdullah Fatih Demici'ye, her koşulda yanımda olan yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Haluk Tarık Kani'ye ve Uzm Dr. Umut Emre Aykut'a

Asistanlığa birlikte başladığımız, asistanlık süresince eş kıdemlilerim Ast. Dr. Bülent Demirelli'ye, Ast. Dr. Gökhan Güneri'ye, Uzm. Dr. Firuz Memmadov'a, Uzm. Dr. Ensar Aydemir'e, Uzm. Dr. Abdallah T. M. Shbair'e

Tez çalışmamın bütün aşamalarında çok değerli katkılarını aldığım Gastroenteroloji B.D'dan Prof. Dr. Osman Cavit Özdoğan'a, Prof. Dr. Yusuf Yılmaz'a, Doç Dr. Feyza Gündüz'e, Psikiyatri A.B.D.'dan Uzm. Dr. Ömer Yanartaş'a

Yanımda olduğu süre boyunca her şeyini bana adanmış anneme, tüm hayatım boyunca kendilerini bana yardım etmeye adanmış babama, kardeşime,

Hayatımın her anını güzelleştiren, her zaman desteğiyle ve sevgisiyle her an yanımda olan, sevgili eşim Sezen Kesen'e ve biricik kızım Beren'e en içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuzhan Kesen,

Haziran 2017, İstanbul

İçindekiler

ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Bulaş Yolları	5
2.3. Doğal seyir ve Klinik	7
2.4. Tanı	9
2.5. Tedavi.....	12
2.6. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi	14
2.7. Anksiyete ve Depresyon	15
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Dahil edilme kriterleri	17
3.2. Dışlanma kriterleri.....	17
3.3. Klinik ve Biyokimyasal Özellikler.....	17
3.4. Psikiyatrik Analiz.....	18
3.5. İstatiksel Analiz	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	31
6. KAYNAKLAR	36
EK-1	43
EK-2.....	44

EK-3.....	46
EK-4.....	52



ÖZET

Giriş: Kronik viral hepatit C (KHC) hastalarında yaşam kalitesinin bozulduğu, anksiyete ve depresyon sıklığının arttığı bilinmektedir. Yeni geliştirilen direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlar ile tedavi oranı belirgin yükselmektedir. Bizim çalışmamız DEA ilaç başlanan hastaların tedavi sonrasında yaşam kalitesinin, anksiyete ve depresyon oranlarının değişimini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran HCVRNA'sı 6 aydan uzun süre pozitif saptanan 80 kronik viral hepatit C hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalara tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD); yaşam kalitesini değerlendirmek için ise SF-36 ölçeği verildi. Her bir ölçeği hasta kendisi doldurarak tarafımıza teslim etti.

Bulgular: Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Bu hastaların 73'ünde tedavi sonu anketine ulaşıldı. Tedavi sonunda çalışmaya katılan hastaların anksiyete ve depresyon sıklığında anlamlı derecede azalma saptandı. Anksiyete ve depresyon puanlamalarının ortalamasına bakıldığında da tedavi sonunda anlamlı derecede azalma saptandı. Ancak anlamlı olmamakla beraber erkek hastalarda tedavi sonunda depresyon sıklığında ve puan ortalamalarında artış saptandı. Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ise fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü alt parametrelerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Vitalite ve ruh sağlığı alt parametrelerinde iyileşme saptanmasına rağmen anlamlılık derecesine ulaşmamıştır.

Sonuç: KHC'de DEA ilaçlar ile yan etki profili düşük, başarı şansı yüksek tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedaviler ile birlikte hastaların yaşam kalitesinde ve anksiyete depresyon sıklığında anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Anahtar sözcükler: kronik viral hepatit C, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Introduction: It is known that the quality of life deteriorates in chronic viral hepatitis C patients and the frequency of anxiety and depression increases. The newly developed directly acting antiviral (DEA) agents have significantly increased the treatment rate. Our study aimed to determine the change of the quality of life, anxiety and depression rates after treatment of patients who started DEA drugs

Method: Eighty chronic viral hepatitis C patients whose HCV RNA was detected positive for 6 months were included in the study at Marmara University Medical School Hospital. Hospital Anxiety and Depression Scales were used to assess anxiety and depression, and SF-36 scales were used to assess quality of life at baseline and at the end of treatment. Each scale was filled out the patient himself and delivered us.

Results: Eighty patients were included in the study. In 73 of these patients, the end of treatment questionnaire was reached. At the end of treatment, a significant decrease in the anxiety and depression frequency of the patients participating in the study was observed. When the average of anxiety and depression scales were examined, a significant decrease was found at the end of treatment. However, it is not statistically significant, in male patients, the increase in the frequency of depression and the mean depression scores were found at the end of treatment. While assessing the quality of life, significant improvements were found in the subparameters of physical function, physical role strength, pain, general health perception, social functioning, emotional role strength. Despite improvement in vitality and mental health subparameters, the level of significance was not reached.

Conclusion: High success rate and low side effect profile with DEA agents have been developed in KHC. Significant improvements in the quality of life and anxiety depression of patients were observed with these treatments.

Keywords: chronic viral hepatitis C, anxiety, depression, quality of life

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHC: Akut hepatit C

AFP: Alfa fetö protein

ALT: Serum alanin aminotransferaz

AST: Serum aspartat aminotransferaz

DEA: Direkt etkili antiviral ajanlar

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EIA: Enzyme immunoassay

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

HAD: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HSK: Hepatosellüler karsinom

IFN: İnterferon

IU: İnternasyonal ünite

KVY: Kalıcı viral yanıt

KHC: Kronik hepatit C

OBV/PTV/r/DSV: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PEG-İFN: pegile interferon

RBV: Ribavirin

RT-PCR: Real time polimeraz zincir reaksiyonu

RIBA: Rekombinant immunoblot assay

SIYAK: Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

SOF: Sofosbuvir

TMA: Transcription-mediated amplification

TSY: Tedavi sonu yanıt

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu batı toplumunda ve ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının 210 milyon civarında olduğu düşünülmektedir [2]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada ise bu oranın %1 civarında olduğu belirtilmiştir [3]. HCV akut ve kronik hepatit, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açması nedeniyle önem arz eden bir sağlık sorunudur. Akut hepatit olgularının yaklaşık %50-85'inde kronik hepatit gelişmekte ve son dönem karaciğer yetmezliği tablosuna ilerlemektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer yetmezliği batı toplumunda ve ülkemizde karaciğer nakil endikasyonlarının en sık sebeplerinden birini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonu hepatit dışında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, lenfoma, vaskülit, korneal ülser gibi karaciğer dışı organlarda da hastalığa yol açabilmekte, bu şekilde prezente olabilmekte ya da bu bulgulara eşlik edebilmektedir.

HCV, Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahip bir mikroorganizmadır. HCV'nin bilinen 6 major genotipi mevcut olup subtipleri ile birlikte 16 tipi gösterilmiştir. Genotip 1,2,3 dünya genelinde yaygın olmakla birlikte; genotip 1 tüm dünyadaki mevcut genotiplerin %40 ile %80'i oluşturmaktadır. Diğer genotiplerden genotip 4 orta doğuda, genotip 5 güney Afrika'da, genotip 6 da uzak doğuda yaygın görülmektedir [4]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, genotip 1'in (%99,2) en sık görülen genotip olduğu, subtip olarak da genotip 1b (%92,5) olduğu belirlenmiştir. Sonrasında ise sırası ile genotip 2a %0,4 ve genotip 4 %0,2 olduğu saptanmıştır [5].

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu veya kontamine iğnelerin kullanılması ile bulaşır. Perinatal yol ve cinsel yolla bulaş daha nadir olarak görülen bulaş şekilleri olmakla beraber görülebilme ihtimali vardır. Başarılı HCV tedavisi, tedavi altında ve tedavi sonrası en az 12 hafta süresince HCV RNA'nın ölçülemeyen değerlerde olduğu kalıcı viral yanıt

(KVY) olarak tanımlanmıştır. KVY olan hastaların en az 5 yıl takibinde KVY'nin >%99 oranında devam ettiği tespit edilmiştir [6]. KVY, hastalık seyirini önemli ölçüde düzeltmekte, HSK gelişim riskini, karaciğer kaynaklı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyon ihtiyacını azaltmaktadır [7]. KVY gelişmesinin aynı zamanda kriyoglobulinemik vaskülit gibi ekstrahepatik belirtilerde de azalma sağladığı gözlemlenmiştir.

Kronik hepatit C'de (KHC) ilk tedavi 1991'de standart alfa interferon(IFN) monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVY oranları yaklaşık %6 oranında gözlemlenmiştir. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında ise KVY oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nin yanına ribavirin (RBV) tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir [8]. 2001'de IFN'nun yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmış. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına ulaşamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır [9].

Zaman içerisinde HCV'nin yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça virüsün direk kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada umut vaadeden ilk direk etkili antiviral ajanlar (DEA); proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boseprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCVRNA sentezini dramatik olarak bloke etmiştir. Ancak monoterapide direnç gelişimi gözlemlendiği için proteaz inhibitörleri 2011'de Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır. Bu tedavi ile KVY oranları %80 civarına yükselmiştir [10]. 2014 yılında genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere 3 yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü sofosbuvir (SOF) ve NS5A inhibitörü daclatasvir'dir. 2015 yılında yeni farklı DAA ilaçların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim niteliğinde değişiklikler yaşanmış olup KVY oranı yaklaşık %99'lara çıkmıştır [11].

Yeni geliştirilen anti-HCV tedavileri ile birlikte IFN'siz ve RBV'siz tedaviler ortaya çıkmıştır. Bu tedavi rejimleri ile birlikte kalıcı virolojik yanıt oranları

belirgin düzeyde arttırılmış olup tedavi süresince ve sonunda hastaların yaşam kaliteleri belirgin oranda düzelmiştir [12].

KHC hastalığının seyri ve tedavisi sırasında depresyon ve yaşam kalitesinde bozulma sık saptanmaktadır. Daha önce yapılan araştırmalarda HCV tedavisinin seyri sırasında %25 oranında depresyon epizodu gözlenmiş olup depresyon tanısı koymak için HAD skoru kullanılmıştır. IFN içermeyen rejimler ile birlikte, IFN yan etkisi olan depresyon görülme olasılığı azalmıştır. KHC'si olan hastalarda psikososyal ve kognitif disfonksiyon görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir [13].

Bizim bu çalışmadaki amacımız KHC hastalığında yeni tedavi seçenekleri ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi göstermektir. Bilindiği üzere yeni tedavi seçenekleri ile başarı ihtimalinin daha yüksektir. Ayrıca yan etki profilinin belirgin olarak azalacağı tahmin edilmektedir. KHC hastalığının seyri ve eski tedavi rejimleri sırasında depresyon ve yaşam kalitesindeki düşme sık rastlanan durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Türk toplumundaki KHC hastalarında yaşam kalitesi değerlendirmesi ile ilgili pek çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden biz bu çalışmada hem tedavi öncesinde hastaların psikiyatrik değerlendirmesini yapmak hem de başarı şansı yüksek ve yan etki profili düşük olan yeni nesil ajanlar ile hastanın yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KHC hastalığı karmaşık olarak değerlendirilebilecek bir hastalıktır. Prognozunu tahmin etmek oldukça zordur. KHC'nin doğal seyrinde virüs ile karşılaşıldıktan 30 sene sonrasında %30 hastanın minimal karaciğer hasarı, %40 hastada fibrozis, %30 hastada ise siroz saptanmaktadır. İleri fibrozis ve sirozu olan hastalarda ise HSK gelişme ihtimali belirgin artmıştır.

Hastalığın seyri farklılık gösterebilmektedir. Sirozu olan hastalarda hastalık progresyonu hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Ancak siroz gelişimi olduktan sonra hastalarda yıllık %1-5 oranında HSK, %3-6 hepatik dekompanzasyon ve hepatik dekompanzasyon sonrasında 1 yıl içerisinde %15-20 oranında ölüm saptanmaktadır. Hastalık seyrinde ensefalopati, varis kanaması ve asit gelişimi kötü prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır [14].

2.1. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyonun yaygınlığı daha çok kan bağışçılarının rutin taramaları ve aralıklı yapılan toplum taramaları ile araştırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü virüs ile enfektedir ve 210 milyondan fazla insan kronik taşıyıcıdır. Bulaştaki bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyadaki prevalansı farklı olarak tespit edilmektedir, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalansı aynı değildir. Batı Avrupa'da prevalans %0,4 ile %3 arasında değişmektedir. Mısır'da ortalama %9 olmakla birlikte bazı kırsal kesimlerde %50'ye varan oranlarda görüldüğü tahmin edilmektedir [15]. Tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı % 1'den düşük olarak saptanmıştır. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika'da yer almaktadır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'dan (% 15-20) bildirilmiştir [16]. Amerika Birleşik

Devletleri'nde (A.B.D.) yeni vakaların insidansının 38000/yıl olduğu düşünülmektedir. Farklı yaş gruplarında prevalans değişmekle beraber 50 yaşından sonra prevalansın belirgin şekilde arttığı izlenmiştir [17]. Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0,54 olarak belirlenmiştir. Bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı % 1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıktığı belirlenmiştir. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1,15'tir [18]. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da %1,03-1,75 arasında, Erzurum'da %1,2, İzmir'de %1,3 ve Tokat'ta %2,1 olduğu görülmektedir [19].

2.2. Bulaş Yolları

HCV' nin bulaş yolları parenteral ve nonparenteral olarak ikiye ayrılabilir. Parenteral bulaş HCV hastalarının %30-60'ından sorumludur [20]. 1990 yılından önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde kan ve kan ürünleri ile sık bulaş meydana gelmiştir. HCV 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral patojen olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık %7-10'unda virusun bulaştığı tespit edilmiştir. HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişmektedir. Talasemi veya hemofili gibi çoklu transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığının daha yüksek olarak bulunması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virusun bulaşması önlenmeye çalışılmış ve önemli ölçüde başarıya ulaşılmıştır. HCV'nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000 olarak belirlenmiştir. Bu düşük

orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınması olarak gösterilebilir.

Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV enfeksiyonudur. Bu hasta grubunda prevalans yaklaşık %8 olduğu gösterilmiştir [20]. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran %21,3'tür [21]. Dünyada ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı %6,8 saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir [22].

Organ transplantasyonu olan hastalarda HCV enfeksiyonu; transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya vericide var olan enfeksiyon sonucu gelişebilir [22]. Yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı ile birlikte nozokomiyal bulaş, virüsün bulaş yollarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Yeni tanı konmuş HCV enfeksiyonlu olguların çoğunda damar içi uyuşturucu kullanımı saptanmakta birlikte bu yolun virus bulaşının yaklaşık %60'ını oluşturduğu düşünülmektedir. 30 yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD'de %68, Norveç'te %67, İtalya'da %60 ve Avustralya'da %80'dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların %65'inin HCV ile enfekte olduğu saptanmıştır [23].

Dövme ile de HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran ve başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12,6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4'tür [24].

HCV ile enfekte hastalardan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. Genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanlarında artmış risk bulunmaktadır [25]. Seroprevalans çalışmaları hastanede çalışanlarda anti-

HCV sıklığını yaklaşık % 1 oranında göstermektedir. Bu oranın genel popülasyondan farklı olmadığı görülmüştür. İğnenin tipi ile bulaş arasında yakın ilişki vardır. İçi delikli olmayan iğnelerin batması ile oluşan riske göre içi delik veya kanül batması sonucu oluşan risk daha yüksek saptanmıştır [26]. Konjunktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membran varlığında HCV bulaşı gelişmediği bilinmektedir.

Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazla olmaktadır. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır [27].

Semen ve tükürükte HCV-RNA pozitifliği saptanmasına rağmen HCV'nin cinsel temas ile bulaş riski oldukça düşüktür. Tüm HCV'li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumlu olarak gösterilebilir. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı %1,5 bulunmuştur [28]. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yönelim, damar içi uyuşturucu kullanımı), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma ihtimalini artırır [20, 28].

2.3. Doğal seyir ve Klinik

Akut olarak enfekte olan hastaların çoğunluğu (%70-80'i) asemptomatik olduğundan, akut HCV enfeksiyonu seyrek olarak teşhis edilebilen bir durumdur [29]. Akut HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerin %20-30'unda ise kırgınlık, halsizlik, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlar ve sarılık gelişebilmektedir [30, 31]. Hepatosellüler hasarı gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri maruziyetten 2-8 hafta sonra yükselmeye başlar ve sıklıkla normalin üst sınırınının 10 katına kadar ulaştığı saptanabilir.

HCVRNA ise maruziyetten 1-2 hafta sonra serumda tespit edilmektedir [31-33]. HCVRNA ilk haftalarda hızla yükselir ve serum aminotransferaz düzeylerinin en yüksek değerlerine ulaşmasından ve semptomların başlamasından kısa bir süre önce pik yapmaktadır. Akut HCV enfeksiyonu ciddi seyirli olabilir, ancak fulminan karaciğer yetmezliği nadir olarak karşımıza çıkan bir durumdur [32].

En az altı ay boyunca serumda HCVRNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanmaktadır [34]. KHC hastalarında HCVRNA'nın negatifleşerek spontan iyileşme oranı her yıl için % 0,5'tir. KHC hastalarının büyük kısmında herhangi bir yakınma olmayıp, % 70'i asemptomatik seyretmektedir. Olguların çok az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar görülebilir. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik seyretmekte ve hastalığa tanı koyulamamaktadır. Bazı hastalar karaciğer dışı bulgular ile prezente olabilir. HCVRNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak değişiklikler gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez [20]. KHC'nin istenmeyen en önemli sonucu hepatik fibrozis oluşması ve bunun sonucunda da siroz veya HSK gelişmesidir. Hastaların %20'sinde 20 yıl içerisinde siroz gelişimi gözlemlenmektedir [35]. Bununla birlikte hızlı ilerleyen olgular da gözlemlenebilmektedir. Fibrozisin ilerlemesi; enfeksiyonun süresi, yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar da fibrozis oluşumunda etkili faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır [36, 37]. HSK, HCV ilişkili siroz hastalarında, non-viral sebepli kronik karaciğer hastalıklığı olanlara oranla daha yüksek prevalansda görülmektedir [38]. HCV ilişkili siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık HSK gelişme oranı %1-4 arasındadır [39]. Sadece birkaç vakada non-sirotik karaciğer zemininde HCV-ilişkili HSK bildirilmiştir. Bu durum virusun mutajenik etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlardan biridir [40].

2.4. Tanı

HCV enfeksiyonunun en güvenilir tanısı vücutta virusun varlığının gösterilmesi ile konur. Bunun için en sık viral RNA gösterilmesine dayanan nükleik asit testleri kullanılmaktadır. Ancak pratikliği nedeni ile serolojik testler de sık kullanılan metotlardan biridir [33]. HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır.

Tarama testlerindeki gelişmeler ile kan donörlerinin taranması sonucu, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu oranı nerede ise sıfırlanmıştır. Virus alındıktan 4-10 hafta sonra antikorlar kanda tespit edilebilmektedir. İmmüsuprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor varlığı belirlenemeyebilir. Otoimmün hepatiti olan hastalarda ve HCV prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı artmaktadır [41]. Böyle durumlarda RIBA (rekombinant immunoblot assay) testleri ile doğrulama yapılması önerilmiştir. Ancak ELISA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RIBA'da kullanılan antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için yeterli kabul edilir. Tek bir antijen pozitifliği "indetermine" denilen doğrulanamama durumunu oluşturmaktadır [42]. RIBA'nın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağır basmıştır. Bu nedenle artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır [43].

Rutin olarak anti-HCV taranmasına gerek yoktur, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgular taranmalıdır. EIA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler:

- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- Human immunodeficiency virus (HIV) ve HBV enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar

- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- HCV ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları [44].

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCVRNA'nın dolayısıyla vireminin tespit edilmesidir. HCVRNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir [45]. Akut hepatit C'de (AHC) aminotransferazların yükselmesi ve anti-HCV pozitifleşmesinden önce serumda tespit edilebilmektedir. Kronik enfeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında aralıktır. Aminotransferazları normal asemptomatik taşıyıcıda HCVRNA pozitif bulunabilir[45]. HCVRNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır. Kalitatif HCVRNA testleri klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time (RT) PCR ya da "Transcription-Mediated Amplification" (TMA) tekniğine dayanmaktadır [46]. Kalitatif PCR özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsupresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı AHC olgularında yararlı olmaktadır. Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PCR (kompetatif PCR veya RT-PCR) ya da branched-DNA teknikleri kullanılmaktadır. Standartizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonal ünite (IU) olarak verilmesi önerilir. Viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddetini direkt olarak göstermez [47]. Klinikte HCVRNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde birincil olarak kullanılmaktadır [48].

HCV genotipi ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tespit edilmektedir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinios) kitlerde kronik

enfekte hastaların yaklaşık % 90'ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu ticari kitler genotip 1-6 ayrımını yapabilir, ancak alt tip ayrımını yapamamaktadır [49]. HCV genotipleri direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile de saptanabilir. Günümüzde onay almış kitlerde hatalı tiplendirme nadirdir. Yüzde bir ile dört oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilmektedir. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını tedavi süresini ve RBV dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılması güncel pratikteki yerini almıştır [50].

Karaciğer biyopsisi, karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir [47, 49]. Fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skora sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önem arz etmektedir. ALT'si normal hastalarda da karaciğer histolojisine bakılması önerilir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir [45]. Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddeti, ilerlemesi ve prognozu hakkında en güvenilir bilgileri veren bir tanı yöntemidir. Biyopsi klinik tanının doğrulanmasının yanında eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendiren değişik skora sistemleri kullanılmaktadır [51].

Ancak biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde bazı kısıtlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerinin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlar olarak sayılabilir [47]. Bu nedenle nekroinflamasyon ve fibrozisi gösteren biyopsiye alternatif non-invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla fibrozisi gösteren serum belirteçlerini içeren paneller oluşturulmuştur. Fibrotest-ActiTest bu panellerden biri olup haptoglobulin, alfa2-makroglobulin, gama-glutamil transpeptidaz, total bilirubin, apolipoprotein A1 ve ALT olmak üzere altı serum belirleyicisinin kantitatif sonuçlarını içermektedir[52]. Fibrozis ve inflamasyon derecesini sonuçları rakamlarla skorlayarak kantitatif olarak verir. Fibrozis F0'dan F4'e (F4: siroz),

nekroinflamasyon A0'dan A3'e (A3: şiddetli aktivite) kadar skorlanmaktadır [53]. Diğer bir panel FibroSpectII, hiyalüronik asit konsantrasyonu, metalloproteinaz doku inhibitörlerinin düzeyleri ve alfa2-makroglobulin seviyesini içeren bir kombinasyondur [54]. Başka bir non-invaziv yöntem ise transient elastografi (FibroScan; Echosens)'dir. Pulse-eko ultrasonografi ile karaciğerin sertliğini ölçer [55]. Yapılan bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda FibroScan ve FibroTestActitest kombinasyonunun karaciğer biyopsi sonuçlarıyla yüksek oranda uyumlu sonuçlar verdiği belirlenmiştir [56]. Bu testler ile ileride biyopsi ihtiyacının ortadan kalkabileceği düşünülmektedir [47].

Hepatik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ile ciddi karaciğer hastalığı bulguları ve HSK tespit etmekte kullanılan yöntemlerdendir [57].

2.5. Tedavi

Tedavinin temel amacı enfeksiyonun eradikasyonu yani KVV'a ulaşılması ile KHC komplikasyonlarının önlenmesi olarak hedeflenmiştir [58, 59]. IFN bazlı tedavilerden beri kullanılan bir terim olan KVV, tedavi sona erdikten 12 hafta (KVV12) veya 24 hafta sonrasında (KVV24) HCVRNA'nın ≤ 15 IU/ml olması ile tanımlanmaktadır [1, 58]. Tedavi bitiminde HCVRNA'nın saptanamaması tedavi sonu yanıt (TSY) olarak değerlendirilirken, HCV RNA'nın TSY elde edilen bir kişide tekrar tespit edilmesi ise relaps olarak tanımlanmaktadır. Tedavinin 24. haftasında HCVRNA değeri 2 log'dan daha az düşen kişiler tam yanıtı olarak kabul edilirken, HCVRNA'sı 2 logdan fazla düşmüş ancak hiç negatifleşmemiş kişiler kısmi yanıtı olarak kabul edilirler [60].

Son 30 yılda KHC tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1990'ların başında 6 aylık IFN- α monoterapisi kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde onay almış ilk tedavi olarak karşımıza çıkmış ve bu tedavi ile %6-12 KVV

oranları elde edilmiştir. Tedavi süresinin 12 aya uzatılması ile %16-20 ve IFN- α tedavisine RBV'nin eklenmesi ile %35-40 KVY oranlarına ulaşılmıştır. Sonrasında IFN- α 'nın pegile formunun RBV ile kombine edilmesi ile KVY oranları %55-60'a kadar yükseltilmiştir [61]. Peg-IFN- α ve RBV tedavisine dayalı klinik araştırmalar ile genotip 2 ve 3'ün genotip 1 ile karşılaştırıldığında daha yüksek KVY oranları ile ilişkili olduğu belirlenmiş, genotip 2 ve 3 ile enfekte olgularda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır [62,63]. HCV için bir hücre kültürü sisteminin geliştirilmesi ve sonrasında HCV yaşam döngüsünün detaylı değerlendirilmesi, HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan DEA geliştirilmesinin önünü açmıştır [64, 65]. 2008 yılında ilk DEA'ler olan NS3/4A proteaz inhibitörleri telaprevir veya boceprevir ortaya çıkmış ve test edilmiştir [66, 67]. 2011'de bu ajanlar peg-IFN α ve RBV ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere HCV genotip 1 tedavisi için onay almış ve bu ajanlarla KVY oranları %75'lere kadar yükselmiştir [67, 68]. Ancak bu ajanların ciddi yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması, karmaşık tedavi rejimleri ve sirotik hastalar ile önceki tedavisi başarısız hastalardaki KVY oranlarının daha düşük olması nedeniyle kullanımları belirgin oranda kısıtlanmıştır [67]. 2011'den sonra daha az yan etki ile %90'lara ulaşan KVY oranları elde edilebilen yeni DEA'ların geliştirilmesi ile IFN'siz rejimler gündeme gelmiş ve 2012'de NS3/4A proteaz inhibitörü Asunaprevir ve NS5A inhibitörü Daclatasvir'in birlikte kullanıldığı bir çalışma ilk adımlar atılmaya başlanmıştır [69, 70]. Günümüzde peg-IFN α ile RBV'yi içermeyen ve sadece oral antivirallerden oluşan kombine rejimler olan Ledipasvir (NS5A inhibitörü) ile SOF (NS5B inhibitörü) ve 3'lü Paritaprevir(NS3/4A), Ombitasvir(NS5A,) Ritonavir ile Dasabuvir(NS5B inhibitörü) kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile %90'ların üzerinde KVY oranlarına ulaşabilmektedir [71, 72]. Yeni DEA'ler ile tedavi edilen hastaların çoğunda kür sağlanabilse de, bu yeni tedaviler re-enfeksiyonlara karşı koruma sağlayamayacaktır. Buna ek olarak yüksek maliyet ve ilaca dirençli varyantların gelişme riski yeni DEA'lerin kullanımını kısıtlayabilir [73].

2.6. Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

DSÖ'nün tanımına göre, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYAK); sadece hastalığın ya da sakatlığın olmaması değil hastanın fiziksel, sosyal ve mental halden iyilik durumunda olmasıdır. SİYAK aynı zamanda kişinin hayatından tamamiyle tatmin olması ve kendisini iyi hissetmesi olarak da tanımlanabilir. SİYAK, kişinin sağlık durumundan doğrudan etkilenen fiziksel fonksiyonları, somatik duyarlılığı, psikolojik durumu ve sosyal ilişkileri kapsar. SİYAK bazı durumlarda klinik olarak yol gösterebilir.

- Seçilen tedaviler arasında yaşam süreleri açısından küçük farklar olduğunda,
- Klinik olarak etkili çok fazla strateji olduğu zaman,
- Belirtisiz ya da hafif belirtili bir hastalığın tedavisi düşünüldüğünde,
- Tedaviyle toksisite, yaşam süresi ve maliyette karşılıklı değişimler oluyorsa,
- Hasta tıbbi kararını kendisi verecekse,
- Medikal hastalığı olan hastalarda psikososyal hastalıkların düzeltilmesi amaçlığında [74]

SİYAK iki ana yöntemle ölçülmektedir. Bunlar 'generic' genel ölçüm (SF-36) ve hastalık hedefli ölçümdür. Genel ölçüm toplumun genel SİYAK'ına odaklanmış bir yöntemken; hastalık hedefli ölçüm medikal durum ile ilgili SİYAK'a odaklanmış bir ölçümdür. SF-36 formu 10 fiziksel fonksiyon, 4 fiziksel rol güçlüğü, 3 duygusal rol güçlüğü, 4 enerji, 5 duygusal iyilik hali, 2 sosyal fonksiyon, 2 vücut ağrısı, 5 genel sağlık sorularında oluşur. Her parametrede en fazla 100 puan bulunabilir [75].

HCV'nin seyri sırasında hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bozulma gözlemlenmektedir. Hastaların hem fiziksel hem de mental özelliklerinde gerileme saptanmaktadır [76].

Hastalarda siroz gelişmeden dahi, hastalığın erken evrelerinde yorgunluk, depresyon, kognitif bozukluklar nedeniyle yaşam kalitesinde bozulma

gözlemlenmektedir. Bu semptomlara vireminin kendisinin yol açtığı düşünülmektedir. Yeni geliştirilen DEA ilaçlar ile hastaların vireminin hızlı bir şekilde düzeltilmesinin HCV hastalarında yaşam kalitesinin hızlı düzeltilmesine sebep olabileceğini düşündürmektedir. Yaşam kalitesindeki bozulmanın nedenleri olarak hastalığın tanısının öğrenilmesi, stigmatizasyon, tedaviler ve yan etkileri hakkında bilgiler ve bunların getirdiği anksiyetedir [77].

Daha önce yapılan bir çalışmada HBV ve HCV hastalarının yaşam kaliteleri SF-36 anketi ile değerlendirilmiş. Bunun sonucunda HCV hastalarının yaşam kalitesinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır [78].

HCV'de eski nesil tedaviler sırasında SİYAK olumsuz etkilenmekteydi. Bunun sebebi yorgunluk, myalji gibi grip benzeri belirtiler, ruhsal durumda, konsantrasyon yeteneğinde, libidoda değişiklikler gibi yan etkilerin hastanın enerjisini, sosyal fonksiyonlarını kötü yönde etkilemesi olabilir [79, 80].

2.7. Anksiyete ve Depresyon

Anksiyete, somatik belirtilerle birlikte nedeni belirlenemeyen tedirginlik ve korkulardır. Kişide kaygı, korku, sıkıntı, bunaltı ve endişe gibi duygular olmaktadır. Anksiyete yaşayan kişi durumunu, rahatsız edici derecedeki endişeler, kötü birşey olacakmış hissi ve nedensiz bir korku olarak ifade etmektedir. Çarpıntı, hızlı nefes alma ve alırken yaşanan zorluk, el ve ayakta titreme, aşırı terleme gibi fizyolojik belirtilerle birlikte sıkıntı, heyecan ve korku gibi psikolojik belirtiler de dikkat çekmektedir [81].

“Hastalık” kelimesi, şiddeti her ne olursa olsun, kişiyi, fizyolojik, duygusal, ruhsal ve sosyal olarak olumsuz etkileyen bir olgudur [82].

Normalde sağlıklı hayat sürdüren bir kişi sağlığının bozulmasıyla kendine yeni bir hastalık rolü belirler. Bu rol, kişinin fiziksel rahatsızlığına yeni

anlamlar yüklemesiyle dengesini bozarak duygusal tepkilere neden olur [83]. Sağlığın kaybıyla hasta, özgüvenini, yaşamına dair amaçlarını, beden imajını, aile ve sosyal hayatını eskisi gibi sürdüremeyebilir ve bu durum da depresyon gibi ruhsal hastalıkların gelişmesine yol açabilir [82].

Daha önce yapılan çalışmalarda da KHC hastalarında genel topluma göre depresyon gelişme sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak hem hastalığın yol açtığı fiziksel etmenler, hem de HCV'nin etkileri gösterilmektedir [13]. Bu hasta grubunda % 25 oranında depresyon gelişme ihtimalinin olduğunu gösterilmiştir [84, 85].

Hastalar hepatik ensefalopati, siroz, kriyoglobulinemi tanısına sahip olmadan nörolojik semptomlar, aşırı yorgunluk ve ruh hali değişiklikleri ile karşımıza çıkmaktadırlar [77].

HCV enfeksiyonu ile psikiyatrik hastalık (anksiyete ve depresyon) görülme sıklığının artışı arasında ilişki mevcuttur. HCV hastalarında anksiyete ve depresyon görülme prevalansı %28-33 olarak saptanmıştır [86]. HCV hastalarında depresif semptomların varlığı hastalık gidişatını ve bunun sonucunda yaşam kalitesini belirgin azaltmaktadır [87].

Sinsi seyirli bir hastalık olması ve ömür boyu devam etmesi nedeni ile yaşam kalitesine etkisi kaçınılamayan bir durumdur [88, 89]. HCV hastalarının depresif yapıya yatkın olmaları, bir kısmında alkol kullanımı öyküsünün bulunması ve de hastalığın toplum tarafından yargılayıcı sonuçları bu hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya yol açan önemli nedenler arasında bulunmaktadır [90, 91]. Hastaların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir diğer önemli etken damgalanmadır. Damgalanma (Stigmatizasyon), hastanın hastalığı nedeni ile kendini reddedilmiş, toplum tarafından izole edilmiş, hastalığına bağlı utanma duygusu ve güvensizlik içinde hissetmesi durumu olarak tanımlanmaktadır [92].

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran HCVRNA pozitifliği olan ve başvuru tarihinde tedavi kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamıza 80 tane KHC tanısı olan hasta polikliniğe başvuru sırasına göre alınmıştır.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.(protokol no: 09.2016.419, tarih: 15.07.2016). Çalışmaya katılan bütün hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

3.1. Dahil edilme kriterleri

On sekiz yaşından büyük, HCVRNA'sı pozitif saptanmış ve daha önceden tedavi almış olan hastalar veya daha önceden tedavi almamış ancak karaciğer biyopsisi ile F3 ve üzeri fibrozisi saptanan veya daha önceden tedavi almamış ve karaciğer biyopsisi kontrendikasyonu olan hastalar alınmıştır.

3.2. Dışlanma kriterleri

KHC hastalığı olup aktif olarak hepatik ensefalopatisi, varis kanaması, psikozu, daha önce majör depresyon nedeniyle tedavi görmüş veya intihar girişimde bulunmuş veya DEA ajan tedavisi alamayacak olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. Klinik ve Biyokimyasal Özellikler

Çalışmaya katılan tüm hastarın ayrıntılı hikayeleri alındı, fizik muayeneleri ve biyokimyasal tetkikleri değerlendirildi. Tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı

tedavinin 1. ve 3. Aylarında ve tedavisi 6 ay olan hastalarda 6. Ayında ve tedaviden sonraki 3. ayda HCVRNA testi tekrarlandı.

3.4. Psikiyatrik Analiz

Çalışmaya katılan hastalara tedavinin başlangıcında ve tedavi bitiminde anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için HAD; yaşam kalitesini değerlendirmek için ise SF-36 ölçeği verildi. Her bir ölçeği hasta kendisi doldurarak tarafımıza teslim etti.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışmada kendi hazırladığımız sosyodemografik veri formu kullanıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, öğrenim süresi, medeni durumu, çalışıp çalışmadığı, aylık gelir düzeyi (subjektif olarak), psikiyatrik tedavi geçmişi, sigara-alkol madde kullanımı, ek hastalıkları, HCV tanı tarihi, kullandığı ilaçlar, siroz tanısı var ise child ve MELD skorları, karaciğer biyopsi sonuçları bu veri formu aracılığı ile kaydedildi. Sosyodemografik veri formu EK-2'de görülebilmektedir

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Bu ölçek hastalarda anksiyete ve depresyonu hem şiddet hem de risk olarak ölçen çoktan seçmeli ve hastaların kendi kendilerine doldurdukları bir ölçektir. Ölçek 4 şıklı 14 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [93]. Anksiyete ve depresyon soruları ayrı ayrı olarak değerlendirilip puanlanmakla birlikte; anksiyete için kesme puanı 10, depresyon için ise kesme puanı 7 olarak belirlenmiştir. Kesme puanları üzerindeki skorlar anksiyete ve depresyon için anlamlı risk belirtmektedir.

Yaşam Kalitesi Ölçeği

SF-36 yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan çoktan seçmeli, likert, hastaların kendi kendine doldurdukları bir ölçektir. Yaşam kalitesini 36 soru ile değerlendirir ve 8 adet alt ölçek hakkında bilgi verir (vitalite, ruh sağlığı, ağrı, genel sağlık aktivitesi, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [94].

3.5. İstatiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Demografik verilerle psikiyatrik parametre (depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi) puanları parametrik ANOVA ile karşılaştırıldı. Tedavi başlangıcı ve bitiminde bakılan psikiyatrik parametre puanları da ANOVA ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dışlanma kriterleri dahil edilerek çalışmaya onam formunu imzalayan 80 hasta alındı. Bu hastaların 34'ü erkek, 46'sı kadın, ortalama yaşı 58 ($\pm 10,78$) olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 20'si daha önceden tedavi deneyimsiz hastalar, 52 tanesi daha önceden ikili tedavi deneyimi olan hastalar (peg. IFN-RBV en az 12 hafta süre ile kullanmış), 8'i ise 3'lü deneyimi olan hastalar (telepraviir/bosepraviir-RBV-peg. IFN) olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 73 (%91,3) 'ü genotip 1b, 3 (%3,8)'ü genotip 1a, 3 tanesi (%3,8) genotip 3, 1 tanesi (%1,3) ise genotip 4 olan hastalardı. Hastaların 48'i non sirotik, 23'ü child a sirozu, 9'u child b sirozu olan hastalardı. Katılımcıların 6 tanesi (%7,5) karaciğer nakli olmuş hastalardı. Tanı anında bütün hastaların HCVRNA düzeyi pozitif olarak saptandı. Hastaların 2 tanesinin (%2,5) tedavi başlangıcında hepatosellüler karsinom(HSK) tanısı mevcuttu. 3 tanesi (%3,8) hemodiyaliz hastası olarak saptandı. Bir hasta (%1,3) ise böbrek nakli olmuş hastaydı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların 57 tanesi (%71,3) sigara içme öyküsü mevcut, 23 tanesi (%28,7) sigara içme öyküsü yok olarak saptandı. Çalışmaya katılan 5 hastada (%6,3) tedavi başlangıcında aktif alkol kullanımı mevcuttu.

Hastaların 47'sine (%58,5) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) 12 hafta süreyle verildi. Bu hastaların sadece birinde tedaviye RBV eklenerek tedavi süresi 24 haftaya uzatıldı. Genotip 4 olan 1 hastaya OBV/PTV/r tedavisine RBV eklenerek 24 haftalık tedavi verildi. Hastaların 21'ine (%26,3) SOF/ledipasvir 24 hafta, 8'ine (%10) SOF/ledipasvir+RBV 12 hafta, 1 hastaya (%1,3) SOF/ledipasvir+RBV 24 hafta verildi. Genotip 3 olan 2 hastaya (%2,5) SOF-RBV 24 hafta verildi. Bütün hastalar tedavilerini tamamladı.

Tablo 1: hastaların klinik ve demografik özellikleri	
Hasta sayısı(n)	80
Yaş (ort)	58,7(±10,7)
Cinsiyet (%)	
Erkek	58
Kadın	42
Karaciğer nakli (n)	1
Böbrek nakli (n)	6
Tedavi deneyimi (n)	
Tedavi deneyimsiz	23
İnf-rbv deneyimli	48
İnf-RBV-telepravir/bosepravir deneyimli	9
Genotip	
1a	3
1b	73
3	3
4	1
Siroz (n)	
Non sirotik	48
Child A	23
Child B	9
Hastalık süresi(ort)	7,5(±5,2)

Tedavi sonunda hastaların hepsinin HCVRNA'sına ulaşıldı. 78 hasta (%97,6) HCVRNA 15 IU/ml'nin altında saptandı. 2 hastanın HCVRNA'sı saptanabilir düzeyde bulundu. Tedavi sonunda HCVRNA pozitifliği saptanan 2 hastada OBV/PTV/r/DSV tedavisi alan grupta saptandı.

Hastaların hepsi tedavi başlangıcında HAD ölçeği ve SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme formlarını doldurdu. Tedavi sonu 73 hastanın ölçek formlarına ulaşıldı. Hastaların bazal HAD anksiyete puan ortalaması 7,46 (±4,901), tedavi sonunda ise 5,34 (±3,76) olarak belirlendi. HAD depresyon puan ortalamaları ise tedavi başlangıcında 6,8 (±4,39), tedavi sonunda ise 5,74 (±3,93) olarak saptandı (Tablo 2). Hastaların HAD ölçeği puanlamalarına göre değerlendirildiğinde anksiyete puanlarında tedavi sonunda anlamlı derecede iyileşme saptandı (p<0,0001). Depresyon puanları değerlendirildiğinde de tedavi sonunda anlamlı derecede iyileşme saptandı (p:0,029).

Tedavi başlangıcında çalışmaya katılan 80 hastanın 18 hastada (%22,5) anksiyete, 29 hastada (%36,3) depresyon varlığı saptandı. Tedavi sonunda anket formuna ulaşılan 73 hastanın 10 tanesinde (%12,5) anksiyete varlığı devam ederken, depresyon ölçeği hesaplanan 72 hastanın 25 tanesinde (%31,3) depresyon varlığı devam etmekte idi. Hastalar anksiyete varlığına göre değerlendirildiğinde tedavi sonunda anksiyete varlığında anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0,0001$). Hastalar depresyon varlığına göre değerlendirildiklerinde de depresyon sıklığında tedavi sonunda anlamlı derecede azalma saptandı ($p: 0,041$) (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında HAD ölçeği kullanılarak anksiyete ve depresyon puanlarının numerik ortalaması. (Ölçek puanının azalması anksiyete ve depresyon şiddetinin azaldığını göstermektedir.)

	0.ay		Tedavi sonrası		P değeri*
	Mean	StD	Mean	StD	
Anksiyete	7,46	±4,901	5,34	±3,768	<0,001
Depresyon	6,80	±4,393	5,74	±3,930	0,015

*Wilcoxon testi

Hastaların yaşam kalite değerlendirme formları analiz edildiğinde fiziksel işlevsellikte ($p:0,026$), fiziksel rol güçlüğünde ($p:0,009$), ağrı ölçeğinde ($p:0,011$), genel sağlık algısında ($p:0,017$), sosyal işlevsellikte ($p: 0,006$), emosyonel rol güçlüğünde ($p: 0,007$) tedavi sonunda anlamlı derecede iyileşme saptandı. Vitalite ($p:0,488$) ve ruh sağlığı ($p: 0,714$) ölçeklerinde iyileşme saptanmasına rağmen anlamlı düzeye ulaşamadı (Tablo 4).

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası anksiyete ve depresyon durumları arasındaki ilişkinin anlamlılığının değerlendirilmesi

		Tedavi Sonrası		Top.	Tedavi sonrası		Top.	
		Anksiyete var	Anksiyete yok		Depresyon var	Depresyon yok		
Tedavi Öncesi	Anksiyete var	9	9	18	Depresyon var	13	13	26
	Anksiyete yok	1	54	55	Depresyon yok	12	34	46
Toplam		10	63	73	Toplam	25	47	72
P*		<0,001			P*	0,037		

*Ki kare

Tablo 4: Çalışmaya katılan hastaların SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği alt parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki puan ortalamaları. Yükselen puanlar yaşam kalitesinin iyileştiğini göstermektedir.

	0.ay		Tedavi sonrası		P*
	Mean	StD	Mean	StD	
Fiziksel işlevsellik	58,62	±32,993	65,89	±28,775	0,026
Fiziksel rol güçlüğü	44,06	±43,436	58,56	±43,345	0,009
Ağrı	61,72	±22,900	69,34	±19,089	0,011
Genel sağlık algısı	45,97	±18,933	51,91	±21,412	0,017
Vitalite	56,12	±20,094	58,08	±20,218	0,488
Sosyal işlevsellik	65,78	±25,759	75,34	±21,547	0,006
Emosyonel rol güçlüğü	43,33	±43,864	60,27	±42,549	0,007
Ruh sağlığı	61,85	±18,620	63,34	±16,944	0,714

*Anova

Hastalar cinsiyete göre değerlendirildiklerinde tedavi başlangıcında erkek hastaların hiçbirinde anksiyete saptanmazken, kadınlarda 18 hastada anksiyete saptandı (p:<0,001). Depresyonda ise erkeklerde 9 hastada

(%26,5) saptanırken kadınlarda 20 hastada (%43,5) depresyon varlığı saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,118). Tedavi sonunda erkeklerin hiçbirinde anksiyete saptanmazken, kadınlarda 10 hastada (%22,2) anksiyete varlığı saptandı. Kadınlarda anksiyetenin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi (p:<0,001). Tedavi sonuna bakıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark devam etmekteydi (p:0,007). Tedavi sonunda erkeklerde 7 hastada kadınlarda 18 hastada depresyon varlığı saptandı. Erkeklerde anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, kadınlarda anlamlı düzeyde depresyon varlığında azalma saptandı (p:0,03). Tedavi sonunda iki grubun puan ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,167). HAD ölçeğinin puanlaması üzerinden değerlendirme yapıldığında erkeklerde anksiyete puan ortalamasının anlamlı derecede azalmadığı saptanmasına rağmen (p:0,251), kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme iyileşme saptandı (p<0,0001). Depresyon puan ortalamalarına bakıldığı zaman erkeklerde depresyon puanlarında anlamlı derecede iyileşme gösterilemedi (p:0,739). Ancak kadınlarda tedavi sonunda anlamlı derece iyileşme gösterildi (p:0,001). Tedavi başında kadın hastaların HAD anksiyete ve HAD depresyon puan ortalamaları erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (HAD anksiyete p değeri: <0,001, HAD depresyon p değeri: 0,01). Tedavi sonunda ise iki grubun puan ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (HAD anksiyete p değeri:0,1, HAD depresyon p değeri: 0,362) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya katılan kadın ve erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrasında HAD ölçek puan ortalamalarının gösterilmesi

	cinsiyet				P*
	erkek		kadın		
	ORT	SS	ORT	SS	
HAD anksiyete tedavi başı	5,06	3,13	9,24	5,23	<0,001
HAD depresyon tedavi başı	5,03	3,03	8,11	4,80	0,01
HAD anksiyete tedavi sonu	4,18	2,39	6,07	4,28	0,101
HAD depresyon tedavi sonu	5,07	3,17	6,16	4,32	0,362

*Mann whitney U

Hastaların SF-36 yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği verileri analiz edildiğinde kadınlarda fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellikte anlamlı iyileşme saptanırken; erkeklerde fiziksel işlevsellik, emosyonel rol güçlüğünde anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 6). Kadın ve erkeklerin SF-36 alt grup puanlamalarına bakıldığında tedavi başlangıcında fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, vitalite ve sosyal işlevsellikte iki grup arasında anlamlı derecede fark saptandı. Kadın hastaların puan ortalaması erkek hastalardan daha düşük bulundu. Tedavi sonunda ise ağrı skalasında anlamlılık devam etmezken, fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, vitalite ve sosyal işlevsellikte anlamlı derece farklılığın devam ettiği saptandı (Tablo 7).

Tablo 6: Hastaların cinsiyete göre SF-36 anket puanlarının ortalaması

	cinsiyet				P*
	erkek		kadın		
	ORT	SS	ORT	SS	
Fiziksel işlevsellik tedavi başı	69,12	30,86	50,87	32,68	0,014
Fiziksel rol güçlüğü tedavi başı	56,62	43,22	34,78	41,66	0,024
Ağrı tedavi başı	68,44	19,48	56,76	24,15	0,033
Genel sağlık algısı tedavi başı	49,06	15,33	43,70	21,08	0,258
Vitalite tedavi başı	62,21	18,35	51,63	20,33	0,024
Sosyal işlevsellik tedavi başı	76,47	18,40	57,88	27,68	0,002
Emosyonel rol güçlüğü tedavi başı	44,12	45,48	42,75	43,13	0,950
Ruh sağlığı tedavi başı	65,76	19,43	58,96	17,66	0,068
Fiziksel işlevsellik tedavi sonu	80,54	23,50	56,78	28,19	<0,001
Fiziksel rol güçlüğü tedavi sonu	71,43	41,79	50,56	42,80	0,02
Ağrı tedavi sonu	74,79	14,47	65,96	20,91	0,109
Genel sağlık algısı tedavi sonu	57,18	20,11	48,64	21,76	0,078
Vitalite tedavi sonu	17,46	3,36	14,47	4,04	0,002
Sosyal işlevsellik tedavi sonu	82,59	21,34	70,83	20,64	0,013
Emosyonel rol güçlüğü tedavi sonu	69,05	42,48	54,81	42,14	0,124
Ruh sağlığı tedavi sonu	67,86	12,99	60,53	18,58	0,109

*Mann whitney U

Hastaların non sirotik, sirotik olarak alt grup analizi yapıldığında tedavi öncesinde non sirotik hastaların 14'ünde (%29,1) sirotik hastaların 4'ünde (%12,5) anksiyete varlığı saptandı (p:0,08). Depresyona bakıldığı zaman ise tedavi başında non sirotik hastaların 18'inde (%37,5), sirotik hastaların 11'inde (%34,4) depresyon varlığı saptandı (p:0,118). Tedavi sonunda ise non sirotik grupta 9 hastada (%19,6) sirotik grupta 1 hastada (%3,7) anksiyete varlığı saptandı (p:0,057). Tedavi sonunda non sirotik 18 hastada (%40) sirotik 7 hastada (%25,9) depresyon varlığı saptandı (p:0,225). Sirotik ve non sirotik grupta hem bazal hem de tedavi sonu HAD ölçek puan ortalamalarında istatistiksel fark saptanmadı Ancak her iki grupta da anksiyete puanlarında anlamlı derecede azalma saptandı (sirotik grupta p:0,015, non sirotik grupta p<0,0001). Depresyon puanlarının değerlendirilmesinde ise sirotik grupta anlamlı derecede iyileşme gözlenirken, non sirotik grupta anlamlılık derecesine ulaşamadı (Tablo 8).

SF-36 yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ise sirotik grupta genel sağlık algısı, emosyonel rol güçlüğünde anlamlı iyileşme gözlenirken; non sirotik grupta ise fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve sosyal işlevsellikte anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 9). Sirotik ve non sirotik grupta SF-36 puan ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7: Çalışmaya katılan hastaların SF-36 Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği alt parametrelerinin cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrasındaki puan ortalamaları

		0.ay		Tedavi sonrası		Hasta sayısı	P*
		Mean	StD	Mean	StD		
Fiziksel işlevsellik	Kadın	51,66	±32,596	56,77	±28,186	45	0,266
	Erkek	66,96	±32,356	80,53	±23,504	28	0,038
Fiziksel rol güçlüğü	Kadın	33,33	±40,940	50,55	±42,802	45	0,026
	Erkek	55,35	±43,757	71,42	±41,785	28	0,156
Ağrı	Kadın	56,86	±24,409	65,95	±20,909	45	0,024
	Erkek	69,32	±20,690	74,78	±14,471	28	0,246
Genel sağlık algısı	Kadın	43,40	±21,224	48,64	±21,763	45	0,113
	Erkek	49,03	±16,616	57,17	±20,105	28	0,073
Vitalite	Kadın	51,66	±20,560	52,33	±20,186	45	0,846
	Erkek	63,57	±18,401	67,32	±16,804	28	0,387
Sosyal işlevsellik	Kadın	58,05	±27,970	70,83	±20,643	45	0,004
	Erkek	78,57	±18,898	82,58	±21,338	28	0,462
Emosyonel rol güçlüğü	Kadın	43,70	±43,124	54,81	±42,137	45	0,145
	Erkek	42,85	±47,015	69,04	±42,483	28	0,016
Ruh sağlığı	Kadın	59,20	±17,778	60,53	±18,578	45	0,631
	Erkek	67,85	±18,871	67,85	±12,994	28	1,000

*Anova

Tablo 8: Çalışmaya katılan hastaların sirotik ve non-sirotik olarak iki gruba ayrıldıktan sonra HAD ölçeği ile hesaplanan puan ortalamaları ve bu ortalamaların ANOVA testi ile tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması analizi

		0.ay		Tedavi sonrası		Hasta sayısı	P*
		Mean	StD	Mean	StD		
Anksiyete	Sirotik	6,96	3,736	5,07	2,827	27	0,015
	Non-sirotik	7,91	5,703	5,50	4,247	46	<0,001
Depresyon	Sirotik	6,81	3,352	5,19	3,617	27	0,017
	Non-sirotik	6,87	5,132	6,07	4,106	46	0,254

*Anova

Tablo 9: Çalışmaya katılan hastaların sirotik, non-sirotik olarak iki gruba ayrıldıktan sonra SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile hesaplanan alt grup puan ortalamaları

		0.ay		Tedavi sonrası		Hasta sayısı	P*
		Mean	StD	Mean	StD		
Fiziksel işlevsellik	Sirotik	58,51	31,250	63,51	28,277	27	0,297
	Non-sirotik	56,95	34,520	67,28	29,282	46	0,051
Fiziksel rol güçlüğü	Sirotik	36,11	42,365	52,77	44,035	27	0,133
	Non-sirotik	45,10	43,658	61,95	43,056	46	0,033
Ağrı	Sirotik	64,51	19,065	66,70	20,213	27	0,627
	Non-sirotik	59,95	26,092	70,89	18,449	46	0,007
Genel sağlık algısı	Sirotik	43,59	19,923	53,92	20,843	27	0,027
	Non-sirotik	46,71	19,628	50,73	21,879	46	0,213
Vitalite	Sirotik	56,11	19,131	60,55	19,381	27	0,363
	Non-sirotik	56,30	21,432	56,63	20,764	46	0,918
Sosyal işlevsellik	Sirotik	66,66	26,629	73,14	22,919	27	0,303
	Non-sirotik	65,48	27,026	76,63	20,851	46	0,006
Emosyonel rol güçlüğü	Sirotik	33,33	41,345	58,02	43,943	27	0,030
	Non-sirotik	49,27	45,400	61,59	42,145	46	0,097
Ruh sağlığı	Sirotik	68,44	15,385	66,37	13,912	27	0,463
	Non-sirotik	59,04	19,526	61,56	18,407	46	0,427

Hastaların 13'ü RBV içeren bir tedavi alıp 11'inin tedavi sonu değerlendirilmesine ulaşıldı. Tedavi başlangıcında RBV alan hastalarında 2'sinde (%18,2) almayan hastaların 16'sinde (23,9) anksiyete varlığı saptandı (p:0,507). RBV alan hastaların 5'inde (%38,5) almayan hastalarında 24'ünde (%35,8) depresyon varlığı saptandı (p:0,856). Tedavi sonunda ise RBV alan 2 hastada (18,2), almayan 8 hastada (12,9) anksiyete saptandı (p:0,639). RBV alan 3 (%27,3), almayan 22 hastada (%36,1) depresyon varlığı saptandı (p:0,573). Hastaların anksiyete skalaları değerlendirildiğinde her iki grupta da istatiksiksel anlamlı azalma saptanırken depresyon skalaları değerlendirildiğinde RBV alan (p:0,14) ve almayan (p:0,08) grupta da istatiksiksel anlamlı düşüşler saptanmamıştır (Tablo 10).

Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ise fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğünde RBV alan grupta anlamlı fark saptanmazken, RBV almayan grupta anlamlı farklılık saptandı (Tablo 11). RBV alan ve almayan gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında hem HAD puan ortalamalarında hem de SF-36 puan ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10: Çalışmaya katılan RBV alan ve almayan hastaların HAD ölçeğine göre hesaplanan anksiyete ve depresyon puanlarının ortalaması

		0.ay		Tedavi sonrası		Hasta sayısı	P*
		Mean	StD	Mean	StD		
Anksiyete	Ribavirin+	6,00	±5,254	4,27	±4,429	11	0,029
	Ribavirin-	7,84	±5,015	5,53	±3,647	62	<0,001
Depresyon	Ribavirin+	6,09	±4,742	4,27	±3,663	11	0,14
	Ribavirin-	6,98	±4,518	6,00	±3,946	62	0,08

*Anova

Tablo 11: Çalışmaya katılan RBV alan ve almayan olarak iki gruba ayrılan hastaların SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirilmesi ve ölçek puanlarının alt gruplara göre ortalaması ve ANOVA testi ile tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

		0.ay		Tedavi sonrası		Hasta sayısı	P değeri
		Mean	StD	Mean	StD		
Fiziksel işlevsellik	Ribavirin+	68,63	±31,391	75,90	±27,642	11	0,432
	Ribavirin-	55,56	±33,290	64,11	±28,822	62	0,039
Fiziksel rol güçlüğü	Ribavirin+	31,81	±44,848	52,27	±46,709	11	0,268
	Ribavirin-	43,54	±42,929	59,67	±43,029	62	0,019
Ağrı	Ribavirin+	67,09	±20,695	71,90	±16,990	11	0,504
	Ribavirin-	60,67	±24,220	68,88	±19,529	62	0,015
Genel sağlık algısı	Ribavirin+	46,00	±17,793	61,09	±20,176	11	0,02
	Ribavirin-	45,48	±20,104	50,29	±21,367	62	0,098
Vitalite	Ribavirin+	55,90	±17,294	56,36	±16,895	11	0,953
	Ribavirin-	56,29	±21,115	58,38	±20,858	62	0,465
Sosyal işlevsellik	Ribavirin+	76,13	±21,253	82,95	±19,583	11	0,465
	Ribavirin-	64,11	±27,300	73,99	±21,744	62	0,008
Emosyonel rol güçlüğü	Ribavirin+	51,51	±43,111	63,63	±34,817	11	0,267
	Ribavirin-	41,93	±44,736	59,67	±43,997	62	0,013
Ruh sağlığı	Ribavirin+	68,00	±14,085	64,72	±22,185	11	0,592
	Ribavirin-	61,54	±19,181	63,09	±16,055	62	0,525

*Anova

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamız Türkiye’de KHC hastalarında, yeni geliştiren DEA ajanlarla yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyonun değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonucuna göre, KHC tedavisi alan hastalarda tedavi sonrasında anksiyete ve depresyon sıklığının anlamlı derecede azaldığı saptandı. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında bu değişimin kadınlarda daha belirgin olduğu gözlemlendi. Erkeklerde anksiyete varlığı saptanamamakla birlikte, hem depresyon tanısı alan hasta sayısında hem de depresyon puan ortalamasında istatistiksel anlama ulaşmayan yükselme saptandı. Bu artışın sebebi hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği gibi tedavi sürecinin erkekler üzerindeki olumsuz etkisine de bağlı olabilir. Kadınlarda hem anksiyete hem depresyon puan ortalamalarında anlamlı derece iyileşme saptandı. Daha önce yapılan toplum çalışmalarında da kadınlarda depresyon görülme sıklığının erkeklere göre 2 kat daha fazla olduğu belirlenmiş [95]. Bizim çalışmamızda da tedavi başında ve sonunda hiçbir erkek hastada anksiyete saptanmazken, kadınlarda tedavi başında 18 tedavi sonunda 10 hastada anksiyete varlığı saptandı. Kadınlarda anksiyetede tedavi sonrasında anlamlı derecede iyileşme saptandı. Depresyona bakıldığında ise tedavi başında erkeklerde 9, kadınlarda 20 hastada, tedavi sonunda ise erkeklerde 7, kadınlarda 18 hastada depresyon varlığı saptandı. Kadınlarda ise anlamlı derecede depresyon sıklığında azalma saptandı. Depresyon tanısı alan hasta sayısının 2 azalmasına rağmen istatistiksel anlama ulaşması hasta sayısının azlığına bağlandı. Görüldüğü üzere bizim çalışmamızda hem depresyon hem anksiyete kadınlarda daha fazla izlendi. Anksiyete ve depresyon puan ortalamalarında da tedavi öncesinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanırken, tedavi sonunda anlamlı farklılığa ulaşılamadı. Bunun nedeni olarak da kadın hastaların tedavi sonunda ölçek puanlamasında daha belirgin düşüş gözlenmesine bağlandı. Daha önce yapılan bir çalışmada toplumda depresyon sıklığının %1 olduğu ama KHC hastalarında ise bu oranın %17,4’e kadar yükseldiği saptanmıştır. Ancak

A.B.D'de KHC hastalarının büyük çoğunluğunun intravenöz ilaç kullanan hastalar olması ve bu popülasyonda depresyon görülme ihtimalinin yüksek olmasının da bu oranın yüksek olmasında payı olabilir [96].

Hastalar non sirotik ve sirotik olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında tedavi öncesinde ve sonrasında hem anksiyete hem de depresyon puan ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı. Anksiyete skorlarında her iki grupta da anlamlı derecede iyileşme gözlenmiş olup depresyon skorlarında non-sirotik grupta anlamlı derecede iyileşme gözlenmedi. Bunun nedeni olarak da sirotik popülasyonun daha ağır ve daha uzun süreli hastalığa sahip olması olabileceği düşünüldü. Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirildiği Japonya'da yapılan bir çalışmada hastaların siroz durumlarından bağımsız olarak DEA ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitelerinin anlamlı derecede iyileştiği gözlemlenmiştir [97].

Banjac V [13]. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHC nedeniyle peg-IFN ve ribavirin tedavisi alan, KHC'si olup tedavi almayan ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış. Sonuçlara bakıldığında tedavi alan grupta depresyon sıklığının tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da ribavirin alan ve almayan olarak iki gruba ayırdığımızda her iki grupta da anksiyete anlamlı derecede iyileşme gösterirken, depresyon her iki grupta da anlamlı derecede iyileşme göstermedi. Ancak ribavirin almayan grupta anlamlılık derecesine daha yakın bulundu. Örneklem sayısının yetersizliğinden dolayı anlamlılık derecesine ulaşamadığı düşünüldü (RBV tedavisi alan hasta sayısı: 11). Ribavirin alan ve almayan iki grup arasında ise anksiyete ve depresyon puan ortalamaları ve anksiyete depresyon varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Lee Thang L. S. [98] ve arkadaşları 5 merkezin katıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada, SOF içeren rejim alan hastalar ile IFN içeren tedavi alan hastalar, Beck Depresyon Ölçeği ile depresyon sıklığı açısından değerlendirilmiş. Tedavi öncesindeki değerlere göre SOF alan grupta tedavi sırasında ve tedavi bitiminde anlamlı derecede düşüş gözlenmiş (sırasıyla tedavi başında 5.24, tedavi sırasında 3.28, tedavi sonrasında 2,82,

p:0,0034). IFN alan grupta ise tedavi sırasında ölçek puanlarında istatistiksel anlama erişmeyen yükselme olup tedavi bitiminde bazal değerlere dönmüştür(sırasıyla tedavi başında 6,96, tedavi ortasında 9,19, tedavi sonunda 6,3, p:0,1). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DEA ajanlar ile depresyon sıklığının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızın orijinal yönlerinden birisi de sadece DEA kullanılan KHC hastalarında anksiyete ve depresyonu değerlendiren bir çalışma olmasıdır.

Çalışmamızda hastaların yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde hastaların hem fiziksel hem mental fonksiyonlarında iyileşme saptandı. Alt parametrelerine bakıldığında ise fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü alt parametrelerinde anlamlı iyileşme saptandı. Vitalite ve ruh sağlığı alt parametrelerinde iyileşme saptanmasına rağmen anlamlılık derecesine ulaşmadı. Literatüre bakıldığında HCV tedavisi alan hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren çalışmaların çoğunun IFN bazlı rejim alan hastalarda yapılmış olduğu görülmektedir. Yeni nesil direk etkili ajanların gelişimi ile beraber IFN'siz rejimler ile IFN bazlı rejimleri kıyaslayan çalışmalar yapılmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde DEA tedavi alan hastaların SOF-RBV tedavisi başlanan KHC hastalarının, yaşam kalite değerlendirmelerinde tedavi sonunda bütün parametrelerde anlamlı seviyede iyileşme saptanmıştır (p<0,03) [12].

Japonya'da yapılan bir çalışmada 494 hastaya SOF içerikli yeni nesil tedaviler başlanmış. Bir gruba SOF-RBV, bir gruba ledipasvir-SOF-RBV, bir gruba ledipasvir-SOF tedavisi verilmiş. Hastaların tedavi sonu değerlendirilmesinde bizim çalışmamıza benzer şekilde her 3 grupta da yaşam kalitesinde anlamlı derecede iyileşme saptanmış [99].

Naglaa. F. ve arkadaşlarının yaptığı ve yeni nesil DEA ajanların kullandığı bir çalışmada, 80 hastalık bir popülasyon çalışmaya alınmış. Bir gruba SOF-RBV 24 hafta diğer gruba ise SOF-RBV-IFN 24 hafta süreyle verilmiş. Hastaların tedavi başında, tedavinin 6. haftasında ve tedavi sonunda yaşam kaliteleri ve anksiyete depresyon sıklığı Multidimensional Scale of Perceived

Social Support (MSPSS), The Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21) ve The Liver Disease Symptom Index-2.0 (LDSI-2.0) ile değerlendirilmiş. Hastaların tedavi sırasında değerlendirilen yaşam kalitelerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşüş gösterdiğini, ancak tedavi sonrasında bazal seviyesine döndüğünü göstermiştir. Tedavi sırasında yaşam kalitesinin düşüşündeki neden olarak RBV-IFN ilişkili yan etkiler düşünülmüştür. Dual tedavi alan gruptaki değişimler, triple tedavi alan gruptaki değişimlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p:0,04$)[100].

Carrieri M. P. [101] ve arkadaşları CUBIC çalışmasında genotip 1 KHC tanısı olan ve IFN bazlı rejimler (bosepravir-telaplavir) alan hastalar çalışmaya alınmış. Tedavi başarısız hastalar sonrasında SIRIUS çalışmasına alınmış. Bu çalışmada hastalara SOF-ledipasvir (ribavirinli veya ribavirinsiz) tedavisi verilmiş. Hastaların yaşam kalitesi, tedavi öncesinde, tedavi süresince ve tedavi sonrasında SF-12 ve SF-36 değerlendirme formları ile değerlendirilmiş. IFN'siz tedavi alan grupta mental ve fiziksel skorları tedavi sırasında anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,0001$). IFN'siz rejim alan grupta tedavi sonrasında mental skorlardaki yükseklik anlamlı derecede devam ederken ($p:0,03$), fiziksel skorlarda ki fark istatistiksel anlama ulaşmamıştır ($p:0,548$). Bunun nedeni olarak da IFN tedavisinin yarattığı fiziksel etkilerin beklenenden uzun sürmesi olarak değerlendirilmiştir.

Dore J. G. [102] ve arkadaşlarının yaptığı MALACHİTE1/2 çalışmasında OBV/PTV/r/DSV alan hastalarla IFN bazlı rejim(IFN-rbv-telapravir) alan genotip 1 hastaları karşılaştırılmış. Tedavi naif ve tedavi alan gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde mental ve fiziksel skorlamalar tedavi sonunda DEA ajan alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vitalite ve ruh sağlığı hariç bütün skorlamalarda anlamlı iyileşme saptandı. Diğer yandan hastaların HAD ölçeği puan ortalamalarında anlamlı iyileşme gözlemlendiği için ruh sağlığı parametresinde anlamlı iyileşme olmaması bir çelişki yaratmaktadır. HAD ölçeği ile yapılan değerlendirmelerde hastaların anksiyete ve depresyon durumlarında iyileşme olduğu göz önüne alınırsa hasta sayısı arttırıldığında

ruh salığı parametrelerinde de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanabileceğini varsayabiliriz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yanı hasta değerlendirmelerinin hemen tedavi bitiminde yapılmış olmasıdır. Tedavi bitiminden bir süre sonra yan etkilerin ortadan kalması ve hastaların normal yaşantılarına dönmeleri, hastalısız yaşamı kabullenip adapte olmaları ile beraber yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyetedeği değişikliklerin daha çarpıcı hale gelebileceğini tahmin etmekteyiz. Özellikle KVY gelişen hastalarda yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyonun daha uzun süreçlerde tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönü ise hastaların eğitim düzeyinin farklı seviyede olması ve hastaların anketleri kendilerinin doldurup tarafımıza teslim etmeleri nedeniyle yeterli bilginin alınamamış olması olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak, KHC tedavisinde yeni gelişmelerle KVY oranlarının artması hastaların yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik durumlarındaki bozulmaları olumlu yönde etkilemektedir. Başarılı tedaviler ile toplum içerisinde damgalanan ve kronik hastalığın yükü altında kalan hastaların yaşam kalitesinde iyileşme, anksiyete ve depresyonda azalma görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Liver, E.A.f.S.o., *EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015*. Journal of hepatology, 2015. **63**(1): p. 199.
2. Bakanlığı, S. and Ő.U.D.Ö. Nazlıcan, *HIV/AIDS, HBV, HCV, SİFİLİZ VE GENİTAL HERPES'İN TOPLUMDA VE RİSKLİ DAVRANIŐ MODELİ GÖSTEREN SEKS İŐŐİLERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI*.
3. Tozun, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**(11): p. 1020-1026.
4. Wasley, A. and M.J. Alter. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
5. Alagöz, G.K., et al., *Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency*. Turk J Gastroenterol, 2014. **25**: p. 405-410.
6. Swain, M.G., et al., *A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin*. Gastroenterology, 2010. **139**(5): p. 1593-1601.
7. Morgan, R.L., et al., *Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular CarcinomaA Meta-analysis of Observational Studies*. Annals of internal medicine, 2013. **158**(5_Part_1): p. 329-337.
8. Linas, B.P., et al., *Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men*. Clinical infectious diseases, 2012. **55**(2): p. 279-290.
9. Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*. The Lancet, 1997. **349**(9055): p. 825-832.
10. Borba, H.H., et al., *Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of hCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study*. Therapeutics and clinical risk management, 2017. **13**: p. 59.
11. Flamm, S.L., *Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015*. Gastroenterology & Hepatology, 2015. **11**(6 Supplement 3).
12. Younossi, Z.M., et al., *Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C: The Effect on Health-Related Quality of Life and Work Productivity*. Medicine, 2017. **96**(7).
13. Banjac, V., N. Zivlak-Radulovic, and M. Miskovic, *The Effect of Combination Antiviral Therapy in the Treatment of Hepatitis C on the Occurrence of Depressive Disorder in Patients Treated for Hepatitis C in the Republic of Srpska*. Medical Archives, 2016. **70**(2): p. 127.
14. Gauthiez, E., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of HCV Clearance*. Liver International, 2017.

15. Calvaruso, V. and A. Craxì, *2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines*. Liver International, 2012. **32**(s1): p. 2-8.
16. Dusheiko, G., et al., *Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease*. Hepatology, 1994. **19**(1): p. 13-18.
17. Westbrook, R.H. and G. Dusheiko, *Natural history of hepatitis C*. Journal of hepatology, 2014. **61**(1): p. S58-S68.
18. Mıstık, R., *Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi*. Viral hepatit, 2007. **1**: p. 10-50.
19. Bruggmann, P., et al., *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. Journal of viral hepatitis, 2014. **21**(s1): p. 5-33.
20. Re, V.L. and J. Kostman, *Management of chronic hepatitis C*. Postgraduate medical journal, 2005. **81**(956): p. 376-382.
21. Bozkurt, İ., et al., *Bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında hepatit C virusu infeksiyonunun sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri*. Klimik Dergisi, 2011. **24**(3): p. 167-72.
22. Moreira, R.C., et al., *Hepatitis C and hemodialysis: a review*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. **9**(4): p. 269-275.
23. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. The Lancet infectious diseases, 2005. **5**(9): p. 558-567.
24. Kaldor, J., et al., *Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study*. The Medical Journal of Australia, 1992. **157**(4): p. 227-230.
25. Leao, J., C. Teo, and S. Porter, *HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. **35**(4): p. 295-300.
26. Hosoglu, S., et al., *Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse*. American journal of infection control, 2003. **31**(8): p. 502-504.
27. Hardikar, W., *Hepatitis C in childhood*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**(4): p. 476-481.
28. Terrault, N.A., *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(S1).
29. McCaughan, G., et al., *Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors*. The Medical journal of Australia, 1992. **157**(4): p. 231-233.
30. Alter, H.J. and L.B. Seeff. *Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
31. Thimme, R., et al., *Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection*. The Journal of experimental medicine, 2001. **194**(10): p. 1395-1406.

32. Farci, P., et al., *Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(9): p. 631-634.
33. Farci, P., et al., *A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(2): p. 98-104.
34. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 47-52.
35. Seeff, L.B., *Natural history of chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5B).
36. Petersen, S.V., S. Thiel, and J.C. Jensenius, *The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association*. Molecular immunology, 2001. **38**(2): p. 133-149.
37. Ohto, H., et al., *Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(11): p. 744-750.
38. Pang, R.W. and R.T. Poon, *From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now*. Oncology, 2007. **72**(Suppl. 1): p. 30-44.
39. Lavanchy, D., *The global burden of hepatitis C*. Liver International, 2009. **29**(s1): p. 74-81.
40. El-Refaie, A., et al., *HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis*. Journal of hepatology, 1996. **24**(3): p. 277-285.
41. Dienstag, J.L. and J.G. McHutchison, *American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C*. Gastroenterology, 2006. **130**(1): p. 231-264.
42. Elefsiniotis, I.S., et al., *Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin*. European journal of internal medicine, 2008. **19**(4): p. 266-270.
43. Romero-Gómez, M., et al., *Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients*. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 636-641.
44. Farnik, H., U. Mihm, and S. Zeuzem, *Optimal therapy in genotype 1 patients*. Liver International, 2009. **29**(s1): p. 23-30.
45. Minola, E., et al., *Older age is associated with an impaired response to combination pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C*. Digestive and Liver Disease, 2008. **40**(5): p. A21.
46. Chen, L., et al., *Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection*. Gastroenterology, 2005. **128**(5): p. 1437-1444.
47. Yan, K.K., et al., *Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(21): p. 3416-3420.
48. Pearlman, B.L., C. Ehleben, and S. Saifee, *Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1–infected slow responders*. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1688-1694.
49. Chevaliez, S. and J.-M. Pawlotsky, *Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease*. Int J Med Sci, 2006. **3**(2): p. 35-40.

50. Ghany, M.G., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1335-1374.
51. Kleiner, D.E. *The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope*. in *Seminars in liver disease*. 2005. Published in 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
52. Pradat, P., et al., *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study*. Hepatology, 2002. **36**(4): p. 973-977.
53. Prati, D., et al., *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. Annals of internal medicine, 2002. **137**(1): p. 1-10.
54. Persico, M., et al., *Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years*. Journal of viral hepatitis, 2006. **13**(5): p. 290-296.
55. Shirakawa, H., et al., *Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors*. Hepatology, 2008. **48**(6): p. 1753-1760.
56. Bacon, B.R., *Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment*. The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(9): p. 1706-1707.
57. Zhong, J., et al., *Robust hepatitis C virus infection in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. **102**(26): p. 9294-9299.
58. Pearlman, B.L. and N. Traub, *Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more*. Clinical Infectious Diseases, 2011. **52**(7): p. 889-900.
59. Zeuzem, S., *Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives*. Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology, 2008. **5**(11): p. 610-622.
60. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2014: Elsevier Health Sciences.
61. Te, H.S., G. Randall, and D.M. Jensen, *Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C*. Gastroenterol Hepatol, 2007. **3**(3): p. 218-25.
62. Manns, M.P., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. The Lancet, 2001. **358**(9286): p. 958-965.
63. Hadziyannis, S.J., et al., *Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis ca randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Annals of internal medicine, 2004. **140**(5): p. 346-355.
64. Lohmann, V., et al., *Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line*. Science, 1999. **285**(5424): p. 110-113.

65. Holmes, J.A. and A.J. Thompson, *Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights*. Hepatic medicine: evidence and research, 2015. **7**: p. 51.
66. Lamarre, D., et al., *An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus*. Nature, 2003. **426**(6963): p. 186-189.
67. Myers, R.P., et al., *An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015. **29**(1): p. 19-34.
68. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(13): p. 1195-1206.
69. Lok, A.S., et al., *Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(3): p. 216-224.
70. Shah, N., T. Pierce, and K.V. Kowdley, *Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C*. Expert opinion on investigational drugs, 2013. **22**(9): p. 1107-1121.
71. Liang, T.J. and M.G. Ghany, *Therapy of hepatitis C—back to the future*. 2014, Mass Medical Soc.
72. Waheed, Y., *Ledipasvir and sofosbuvir: Interferon free therapy for hepatitis C virus genotype 1 infection*. World journal of virology, 2015. **4**(1): p. 33.
73. Thomas, D.L., *Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity*. Nature medicine, 2013. **19**(7): p. 850-858.
74. Eisen, G.M., G.R. Locke, and D. Provenza, *Health-related quality of life: a primer for gastroenterologists*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(8): p. 2017-2021.
75. Gralnek, I.M., et al., *Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease—the LDQOL 1.0*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(12): p. 3552-3565.
76. Younossi, Z. and L. Henry, *Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C—the impact of liver disease and new treatment regimens*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(6): p. 497-520.
77. Yarlott, L., E. Heald, and D. Forton, *Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders—A review*. Journal of Advanced Research, 2016.
78. Foster, G., *Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment*. Journal of Hepatology, 1999. **31**: p. 250-254.
79. Bernstein, D., et al., *Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients*. Hepatology, 2002. **35**(3): p. 704-708.
80. McHutchison, J.G., et al., *The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity*. Journal of hepatology, 2001. **34**(1): p. 140-147.

81. Aydoğan, Ü., et al., *Kanser hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyleri ve hastalıkla başa çıkma tutumlarının ilişkisi*. Turkish Journal of Family Practice/Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2012. **16**(2).
82. Bunevicius, A., et al., *Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients*. Depression and anxiety, 2007. **24**(7): p. 455-460.
83. Blumenfeld, M. and M.L. Tiamson, *Consultation-liaison psychiatry: a practical guide*. Vol. 3. 2003: Lippincott Williams & Wilkins.
84. Younossi, Z., et al., *Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden*. Gastroenterology, 2016. **150**(7): p. 1599-1608.
85. Park, H., et al., *A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Journal of viral hepatitis, 2015. **22**(11): p. 897-905.
86. Patterson, A.L., et al., *Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity?* General Hospital Psychiatry, 2011. **33**(4): p. 354-362.
87. Younossi, Z., J. Kallman, and J. Kincaid, *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 806-816.
88. Chong, C.A., et al., *Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(3): p. 630-638.
89. Rodger, A.J., et al., *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. Hepatology, 1999. **30**(5): p. 1299-1301.
90. Miller, E.R., J.E. Miller, and D.R. Shaw, *Quality of life in HCV-infection: lack of association with ALT levels*. Australian and New Zealand journal of public health, 2001. **25**(4): p. 355-361.
91. Janke, E.A., et al., *Psychosocial correlates of hepatitis C: interaction and impact on quality of life*. Psychosomatics, 2008. **49**(6): p. 494.
92. Zacks, S., et al., *Social stigmatization and hepatitis C virus infection*. Journal of clinical gastroenterology, 2006. **40**(3): p. 220-224.
93. Aydemir, Ö., et al., *Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale*. Turk Psikiyatri Derg, 1997. **8**(4): p. 280-7.
94. Koçyiğit, H., et al., *Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği*. İlaç ve tedavi dergisi, 1999. **12**(2): p. 102-6.
95. Kessler, R.C. and E.J. Bromet, *The epidemiology of depression across cultures*. Annual review of public health, 2013. **34**: p. 119-138.
96. Hughes, E., et al., *Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Psychiatry, 2016. **3**(1): p. 40-48.
97. Feld, J.J., et al., *Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(27): p. 2599-2607.

98. Tang, L.S.Y., et al., *Safe and effective sofosbuvir-based therapy in patients with mental health disease on hepatitis C virus treatment*. World Journal of Hepatology, 2016. **8**(31): p. 1318.
99. Younossi, Z., et al., *Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials*. Health and quality of life outcomes, 2017. **15**(1): p. 25.
100. Youssef, N.F., et al., *Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt*. BMC gastroenterology, 2017. **17**(1): p. 18.
101. Carrieri, M.P., et al., *Health-Related Quality of Life in Chronic HCV-Infected Patients Switching to Pegylated-Interferon-Free Regimens (ANRS CO20 CUPIC Cohort Study and SIRIUS Trial)*. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research, 2017: p. 1-10.
102. Dore, G.J., et al., *Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials*. Journal of hepatology, 2016. **64**(1): p. 19-28.

EK-1

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı
Doğum Tar ve Yaş:
Cinsiyeti
TC kimlik:
Cep:

Tarih:
Dosya no:
Ev/iş tlf:
Semt:

Kronik hepatit C tanı tarihi:

Daha önce hepatit C ile ilgili aldığı tedaviler:

Eşlik eden hastalıklar: DM, HT, KBY
Diğer:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara(paket/yıl):

Alkol (gr/gün).

AST		WBC	
ALT		Hb	
ALP		PLT	
GGT		PT	
ALB		INR	
T.BİL			
D.BİL			
T.PROT			

Child skoru:
Meld skoru:

Bazal HCV RNA:
4. Hafta HCV RNA:
12.Hafta HCV RNA:
24.Hafta HCV RNA:

Karaciğer Biopsi No ve tarih:

ishak skoru:

EK-2

Psikiyatri Değerlendirme Formu

Ad-soyad Baş Harfleri:

A-Sosyodemografik Veriler

1) Cinsiyet : Kadın Erkek

2) Yaş Boy: Kilo:

3) Öğrenim Süresi: Yıl

4) Medeni Durum:

a) Evli b) Ayrı yaşıyor c) Boşanmış d) Eşi Ölmüş e) Hiç Evlenmemiş

5) İş yaşamı : Çalışıyor musunuz ? a) Evet b) Hayır

6) Aylık gelir düzeyinizi nasıl tanımlarsınız?

a) Çok düşük b) Düşük c) Orta d) Yüksek e) Çok yüksek

7) Psikiyatrik tedavi alıyor musunuz?

a) Evet b) Hayır

8) Daha öncesinde psikiyatrik tedavi aldınız mı?

a) Evet b) Hayır (Cevap Hayırsa 8. Soruya geçiniz)

9) Hangi tanı ile takip altındaydınız?

a) Depresyon

b) Panik Bozukluk

c) Obsesif Kompulsif Bozukluk

d) Travma Sonrası Stres Bozukluğu

e) Diğer

10) Sigara-alkol-madde kullanımı var mı?

a) Evet b) Hayır (Hayırsa 10. Soruya geçiniz)

10) Kullandığınız maddeler (Birden çok işaretleme yapabilirsiniz)

a) Sigara (...paket/..yıl)

b) Alkol

c) Psikoaktif Maddeler (Kannabis, Diasetil morfin vs..)

11) Polikliniğimizde tedavi gördüğünüz hastalık dışında başka ek hastalığınız var mı?

a) Hipertansiyon b) Diyabetes Mellitus c) Diğer

EK-3

HAD ÖLÇEĞİ

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin.

Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelecek yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Bir çok zaman
- Zaman zaman, Bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli

Evet, ama çok da şiddetli değil

Biraz, ama beni endişelendiriyor.

Hayır, hiç öyle değil.

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Şimdi pek o kadar değil

Şimdi kesinlikle o kadar değil

Artık hiç değil.

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman ama çok sık değil

Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pırpır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum.

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçektende çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil.

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinde biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum

Gerçektende çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Çok seyrek

14) İyi bir kitap, televizyon yada radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek



EK-4

YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (SF-36)

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesine karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
- b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
- c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı
- d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
- e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem eviştirlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi? a) Hiç etkilemedi

- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman b)Çoğu zaman c) Bazen d)Nadiren
e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					